

单侧全聋型突发性聋患者失匹配负波的初步研究

胡萍萍¹ 朱斌² 孟子坤¹ 袁玲² 曹诗瑶² 关兵²

[摘要] 目的:观察单侧全聋型突发性聋(突聋)患者失匹配负波(MMN)的特点,与正常人MMN相比较,从而为探讨单侧全聋型突聋的病理生理机制和治疗提供理论依据。方法:设26例单侧全聋型突聋患者作为实验组,25名正常健康人为对照组,分别对两组受试者进行MMN检查,采用经典的oddball模式,标准刺激和偏差刺激分别为1000 Hz和2000 Hz的短纯音测试两组受试者MMN,观察两组MMN潜伏期及波幅的特点,并比较两组间潜伏期及波幅的差异。结果:51例受试者中仅1例全聋型突聋患者未引出MMN波形,其余均引出,实验组MMN潜伏期为(162.03±38.64) ms,波幅为(2.83±1.14) μV,年龄为(48.64±10.27)岁;对照组MMN潜伏期为(197.52±27.43) ms,波幅为(2.58±1.07) μV,年龄为(45.00±8.20)岁。两组间MMN潜伏期差异有统计学意义($P<0.01$),波幅差异无统计学意义($P>0.05$),年龄差异亦无统计学意义($P>0.05$)。结论:急性期突聋患者听觉中枢功能发生了改变,推测可能急性期突聋患者听觉中枢出现相应应急变化,从而使其功能发生了适应性改变,这为日后探讨突聋的病理生理机制及治疗方案提供了进一步的参考依据。

[关键词] 突发性聋;失匹配负波;听觉中枢;听觉剥夺;听觉重塑

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.05.002

[中图分类号] R764.43 **[文献标志码]** A

A preliminary study on the negative wave mismatch in patients with unilateral total sudden deafness

HU Pingping¹ ZHU Bin² MENG Zishen¹ YUAN Ling² CAO Shiyao² GUAN Bing²

(¹Dalian Medical University, Dalian, 116000, China; ²Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, North Jiangsu People's Hospital Affiliated to Clinical Medical College of Yangzhou University)

Corresponding author: ZHU Bin, E-mail: zhubin0820@qq.com

Abstract Objective: To observe the characteristics of different negativity negativity (MMN) in patients with unilateral sudden deafness, and compare them with normal MMN, in order to provide theoretical reference for discussing the pathogenesis of unilateral sudden deafness and their relationship with the auditory centers, and to provide theoretical basis for the treatment of sudden deafness in the future. **Methods:** Twenty-six cases of unilateral total sudden deafness were recruited as experimental group, 25 cases of normal healthy people as control group, the MMN inspections was performed respectively, the two groups using classical mode of oddball, standard and deviation stimulate with 1000 Hz and 2000 Hz short pure tone test MMN respectively, to observe the MMN latency and amplitude characteristics, and compare the latent period and amplitude difference between the two groups. **Results:** Among the 51 subjects, only 1 patient with unilateral total sudden deafness did not elicit MMN waveform, while the rest were all induced. The average incubation period of MMN in the experimental group was (162.03±38.64) ms, the average amplitude was (2.83±1.14) μV, and the mean age was (48.64±10.27) y. While the average incubation period of MMN in the control group was (197.52±27.43) ms, the average amplitude was (2.58±1.07) μV, and the mean age was (45.00±8.20) y. The MMN latency was significantly different between the two groups ($P<0.01$). There was no statistical difference in amplitude between the two groups ($P>0.05$). There was no statistical difference in age between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The latency period of MMN of unilateral total sudden deafness is shorter than that of the control group. It suggests that the auditory center function of patients with acute sudden deafness has changed, and we speculate that the auditory center of patients with acute sudden deafness may have corresponding emergency changes, so as to make its function have adaptive changes, which will provide further reference for the discussion of the pathophysiological mechanism and treatment of sudden deafness in the future. We speculated that acute unilateral auditory deprivation caused by unilateral total deafness sudden deafness has an impact on cerebral cortical auditory function, which provides further reference for the discussion of pathophysiological mechanism and treatment plan of sudden deafness

¹大连医科大学(辽宁大连,116000)

²扬州大学临床医学院附属苏北人民医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:朱斌,E-mail:zhubin0820@qq.com

in the future.

Key words sudden deafness; mismatched negative wave; auditory center; auditory deprivation; auditory re-shape

突发性聋(突聋)是指在 3 d 内发生原因不明的急性感音神经性听力损失,且 2 个相邻频率听力损失 ≥ 20 dB HL^[1],为耳鼻喉科常见急症之一。目前,突聋的病因尚不明确,一些公认的假说包括病毒感染、内耳微循环,自身免疫性疾病等^[2]。近年研究表明,单侧突聋患者的磁共振功能成像结果显示,内侧膝状带和下丘脑的激活强度大于同侧,而听觉皮层在同侧占优势,听觉中心具有可塑性。也就是说,单侧突聋患者的听觉通路发生了结构和功能重组,重组发生在听觉皮层面^[3-4]。笔者推测可能急性期突聋患者听觉中枢出现相应应急变化,从而使其结构和功能发生了可逆性的适应性改变。

事件相关电位(event related potential, ERP)是一种客观的检测指标,目前已广泛用于对感知、注意、语言、记忆等方面的研究。失匹配负波(MMN)是 ERP 中的早期成分,它的获得是应用 oddball 方式,通过给与不断重复的“标准”刺激,并在其中穿插“偏差”刺激所诱发^[4]。据推测,MMN 发生在初级和次级听觉皮层,额颞叶皮层和海马^[5],MMN 的测量可以提供深入了解中枢听觉处理的神经生物学基础,特别是听觉识别,以及听觉辨别的听觉意识和各种听觉相关过程的更高形式^[7]。本文通过观察单侧全聋型突聋患者听觉 MMN 的变化,并与正常受试者进行对比分析,间接反映患者听觉中枢的功能状况,为探讨单侧全聋型突聋的病理生理机制及治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

实验组:以 26 例单侧全聋型突聋患者为研究对象,男 13 例,女 13 例;年龄 21~59 岁。纳入标准:①3 d 内突然发生原因不明的感音神经性听力损失,在相邻的两个频率之间听力下降超过 20 dB HL,且所有频率听力均下降,250~8 000 Hz 平均听阈 ≥ 81 dB HL^[1];②具有初中及以上学历,能用流利的普通话进行交流;③单侧突聋患者处于急性发作期(3 周以内),入院后立即按照突聋诊断和治疗指南用药^[1];④经耳鼻喉专科医师检查排除中耳炎、鼓膜穿孔、耵聍栓塞等;⑤身体健康,均为右利手,无先天性疾病;⑥排除神经、精神方面疾病,语言障碍等病史;⑦排除严重免疫系统、内分泌系统及血液系统疾病者;⑧排除有酗酒史者;⑨均完善纯音测听(pure tone audiometry, PTA)、声导抗(acoustic immittance, AI)、听性脑干反应(auditory brainstem response, ABR)阈值检查。

对照组:以 25 例健康正常人为研究对象,男 13 例,女 12 例;年龄 21~59 岁。纳入标准:①身体健康,均为右利手,无先天性疾病;②具有初中以上教育背景,能流利进行普通话交流;③无听觉系统、神经系统疾病,无精神障碍病史;④ AI 正常;PTA 500~8 000 Hz 平均听阈 ≤ 25 dB HL;ABR 阈值检测结果正常。本次实验均获得受试者本人的知情同意。

1.2 研究方法

对照组中所有受试者的双耳均行 ABR 阈值检查,确定双耳 ABR 阈值,选定较好耳及受试者的患耳均按下述操作方法进行 PTA、AI、ABR、MMN 检查。实验组都在入院后急性发作期内按突聋指南用药后第 1 天进行 MMN 检测。

1.2.1 PTA 应用 Astera 临床听力计,在标准隔声室内行 PTA 检查,本底噪声 ≤ 30 dB(A),采用纯音气导和骨导测听法(GB/T 16296.1-2018/ISO 8253-1:2010)规定的方法,测试频率为 125~8 000 Hz,记录听力结果,参照突聋诊断和治疗指南(2015)评定突聋的程度及类型。

1.2.2 AI 使用 AI 测试仪 MADSEN Zodiac 901,鼓室图测试压力范围为 $-400 \sim 200$ daPa,具体测试探测音频率为 226 Hz,记录鼓室图,其中 A 型为正常型。

1.2.3 ABR 让受试者采取平卧位及全身放松,用磨砂膏清洁受试者双侧乳突和前额来达到 3 处皮肤电阻均 ≤ 5 k Ω ,极间电阻差 ≤ 2 k Ω 。使用 ICS Chartr EP 200,使用插入式耳机给声,使刺激声为点击声,时程为 100 μ s,极性交替波,刺激速率为 21.1 次/s。将正向电极贴于前额中心上方接近发际处;负向电极贴于双侧乳突;接地电极贴于眉心,扫描次数为 1024 次,开窗时间为 10 ms,带通滤波为 0.2~2.0 kHz,放大器增益 100 k 倍。给声 90 dB nHL,然后记录引出 V 波的值。

1.2.4 MMN 在隔声室使本底噪声 < 20 dB(A),采用丹麦 ICS Chartr EP 200 听觉诱发电位系统,受试者选择一个舒适坐位,选择一个无声视频分散测试者注意力使其保持清醒状态,前额发际线正中连接记录电极,眉弓间接接地电极,双边乳突表面连接参考电极,使极间电阻 < 2.0 k Ω 。插入式耳机给声,刺激声为短纯音,刺激方式为 oddball 靶式,标准刺激为 1000 Hz,概率为 80%,叠加 400 次;刺激声强 97 dB nHL。偏差刺激声为 2000 Hz,概率为 20%,叠加 100 次。MMN 是偏差刺激减去标准刺激得到的潜伏期为 100~250 ms 的最大差

异波^[6],观察并记录 MMN 的潜伏期和振幅。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据处理,平均值用 $\bar{x} \pm s$ 表示,所有受试者年龄、MMN 潜伏期及波幅结果为定量资料,符合正态分布且经方差齐性检验符合方差齐性,组间比较采用独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

实验组中 PTA 结果符合全聋型突聋类型;AI 为 A 型;ABR 阈值在 90 dB nHL 除了 1 例未引出,其余均能引出 V 波潜伏期。对照组中 PTA 为

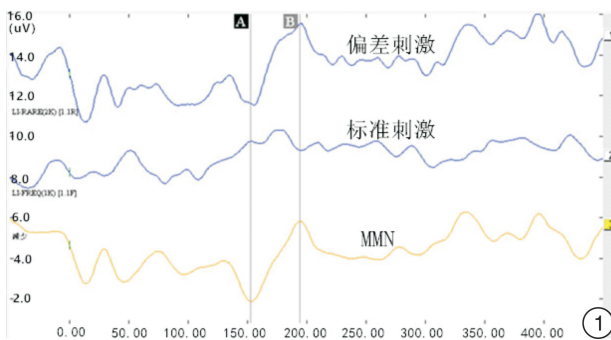


图1 实验组 MMN 男,40岁,A~B之间为最大差异波即 MMN。

测试耳各频段主观听阈 ≤ 25 dB HL;AI 为 A 型;ABR 阈值 ≤ 35 dB nHL。两组实验结果比较见表 1 和图 1、2。

表1 实验组与对照组年龄、MMN 潜伏期及波幅比较

组别	例数		年龄/岁	潜伏期/ms	波幅/ μ V
	男	女			
实验组	13	13	48.64 \pm 10.27	162.03 \pm 38.64	2.67 \pm 1.23
对照组	13	12	45.00 \pm 8.20	197.52 \pm 27.43	2.58 \pm 1.07
P			0.173	<0.001	0.783

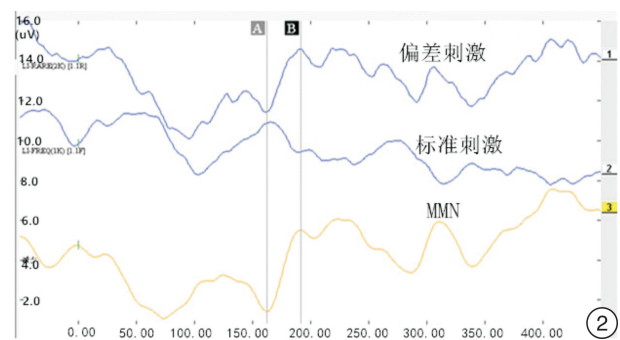


图2 对照组 MMN 男,35岁,A~B之间为最大差异波即 MMN。

3 讨论

突聋可伴有耳鸣、耳周麻木、头晕等不适。临床上该病多为单侧。根据以前的文献报道,突聋的发病率为 5/100 000~160/100 000^[7-8],且近年来突聋的发病年龄有年轻化的趋势。突聋患者若不及时治疗,轻者会造成短暂性听力下降,严重者会导致永久性耳聋,但目前突聋的发病机制仍不明确。

Fan 等^[9]发现突聋患者听觉皮层的灰质明显减少,而且突聋患者急性期已存在皮层形态学改变,且这些改变主要发生在对侧听觉皮层,同时发现单侧突聋患者的灰质损伤在病情进展后具有累积效应;发病时间越长,脑灰质体积水平越低,这提示突聋患者的发病机制可能与听觉中枢存在一定的关系。有研究表明大脑听皮层随年龄增加存在神经元的减少及神经递质代谢偏侧性的消失,这可能是老年人的言语识别出现困难的潜在机制,也可能是导致突聋的原因之一^[10-11]。一般认为突聋最常见的病变部位在耳蜗,耳蜗功能下降,中枢血供可能下降。但是由于听觉交叉的存在,单侧突聋患者,往往是病变的另一侧中枢血流下降,并可能影响语音识别。突聋的发病机制尚不清楚,但娄昕等(2013)研究表明,突聋急性期的听力下降与听皮层血流动力学的改变密切相关。以上研究均表明突聋患者急性期其听觉皮层发生了一定的变化,具体

变化尚不清楚,有待深入研究。

ERP 是由感觉、认知和操作事件触发的脑电位变化,反映了认知功能、感知、思维、判断、注意等心理过程之间的密切关系。MMN 是 ERP 的一个组成部分,多年来研究显示,听觉 MMN 源于听觉皮层,包括初级听觉中枢^[12],颞回和额叶皮层的神经活动也参与了 MMN^[13],它是由额叶调控颞叶,主要反映大脑皮层的潜意识改变听觉刺激的变化,不需要主体的积极参与,是在偏差和标准刺激之下形成的,与早期脑听觉信息预处理和意识密切相关,特别是听觉记忆的无意识中枢活动^[14]。因此,MMN 可以作为评价认知功能障碍的指标,可以用来判断听觉中心的言语处理能力,反映听觉皮层的功能状态^[15-16]。故本研究采用 MMN 来研究突聋患者急性期的大脑皮层听觉功能情况,并与健康正常人进行比较。

本研究发现全聋型突聋患者的 MMN 潜伏期较正常受试者明显缩短,与正常受试者有明显差异,然而,偏差刺激和标准刺激间的相对差异决定了 MMN 的潜伏期和振幅的大小。MMN 显示,随着频差的增大,延迟缩短,而幅度变化不明显。冯源等利用低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)对单侧感应神经性聋患者进行静息状态功能磁共振研究,结果表明,大脑多个区域 ALFF 信号发生明显变化,提示听力丧失后出现

新的代偿功能变化,可能与脑代偿功能重塑有关^[17-18]。Bilecen 等(1998)对一例单侧听神经瘤患者在听神经切开术前后进行了功能性磁共振跟踪研究,发现单侧耳聋患者大脑双侧听觉区会发生对侧皮质重构。Scheffler 等(1998)对 10 名听力正常受试者和 5 例单侧耳聋患者给予 1 000 Hz、95 dB 的纯音刺激,发现听力正常受试者对于单侧刺激,其对侧皮质处于强大的主导地位,而单侧耳聋患者在接受单侧刺激时双侧皮层反应相对平衡,没有明显的优势,表明单侧耳聋患者听觉传导通路具有可塑性,存在着听觉重塑现象。本研究结果也提示急性期全聋型突聋患者听觉中枢功能发生了改变,笔者推测可能是急性期突聋患者听觉中枢出现相应应急变化,从而使其结构和功能发生了可逆性的适应性改变,本文的实验结果与既往研究的结果一致。

本研究显示两组 MMN 波幅无显著性差异,而波幅与偏差刺激和标准刺激之间的相对差异有关,大量研究也表明,许多神经和精神障碍的认知障碍表现为 MMN 波幅降低。Javitt 等(1995)报道 14 例精神分裂症患者 MMN 波幅明显下降,波幅下降到 60%。本研究中振幅无明显变化,分析可能的原因:①本研究的受试者均无任何神经系统疾病或认知障碍,因此两组间 MMN 振幅没有显著差异;②偏差刺激与标准刺激的差值超过一定阈值后,MMN 波的幅值呈缓慢变化趋势,但变化不明显;③可能与本研究样本量小,MMN 幅值个体间变化大有关,因此需要进一步扩大样本量,了解幅值的变化情况。

综上所述,单侧全聋型突聋 MMN 的潜伏期较对照组缩短,急性期突聋患者听觉中枢出现相应应急变化,从而使其结构和功能发生了可逆性的适应性改变,这也为日后进一步研究突聋患者病理生理机制提供了理论参考,为日后突聋的治疗提供了理论依据,是否可以考虑从听觉剥夺方面对突聋患者进行进一步的治疗。当然,本实验也存在许多不足之处,一是本研究样本量较少;二是未对患者性别、年龄、患耳左右侧进行分类讨论。未来需要扩大样本量,对不同年龄段、不同性别、不同侧边的突聋患者的 MMN 进行研究。将来可结合功能性磁共振及 MMN 对突聋患者的听觉中枢进行研究,以明确突聋的机制,为 MMN 更好地应用于临床提供理论依据。

参考文献

[1] 周霓. 突发性聋预后相关因素的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(4): 323-326.
 [2] 张红茹, 孙艳萍, 陈涵, 等. 全聋型突发性耳聋临床预后分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2016, 22(1): 54-57.
 [3] 郭瑜, 夏爽, 王鹏辉, 等. 单侧感音神经性耳聋患者听觉传导通路变化的 fMRI 研究[J]. 临床放射学杂志,

2011, 30(6): 792-795.

- [4] Ko D, Kwon S, Lee GT, et al. Theta Oscillation Related to the Auditory Discrimination Process in Mismatch Negativity Oddball versus Control Paradigm [J]. J Clin Neurol, 2012, 8(1): 35-42.
 [5] 景艳, 梁建平, 彭璐, 等. 老年性聋患者听觉事件相关电位特征分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2017, 25(4): 353-356.
 [6] 刘浩强, 赵立东. 失匹配负波(MMN)对听觉中枢言语识别功能的评估[J]. 中华耳科学杂志, 2018, 16(2): 227-233.
 [7] Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss (Update) [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2019, 161(1_ suppl): S1-S45.
 [8] Klemm E, Deutscher A, Mösges R. A present investigation of the epidemiology in idiopathic sudden sensorineural hearing loss [J]. Laryngorhinootologie, 2009, 88(8): 524-527.
 [9] Fan W, Zhang W, Li J, et al. Altered Contralateral Auditory Cortical Morphology in Unilateral Sudden Sensorineural Hearing Loss [J]. Otol Neurotol, 2015, 36(10): 1622-1627.
 [10] Tremblay KL, Piskosz M, Souza P. Effects of age and age-related hearing loss on the neural representation of speech cues [J]. Clin Neurophysiol, 2003, 114(7): 1332-1343.
 [11] Jerger J, Lew HL. Principles and clinical applications of auditory evoked potentials in the geriatric population [J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2004, 15(1): 235-250.
 [12] Molholm S, Martinez A, Ritter W, et al. The neural circuitry of pre-attentive auditory change-detection: an fMRI study of pitch and duration mismatch negativity generators [J]. Cereb Cortex, 2005, 15(5): 545-551.
 [13] Lappe C, Steinsträter O, Pantev C. A beamformer analysis of MEG data reveals frontal generators of the musically elicited mismatch negativity [J]. PLoS One, 2013, 8(4): e61296.
 [14] Näätänen R, Sussman ES, Salisbury D, et al. Mismatch negativity (MMN) as an index of cognitive dysfunction [J]. Brain Topogr, 2014, 27(4): 451-466.
 [15] Sussman ES, Shafer VL. New perspectives on the mismatch negativity (MMN) component: an evolving tool in cognitive neuroscience [J]. Brain Topogr, 2014, 27(4): 425-427.
 [16] 冯源, 陈宇辰, 刘斌, 等. 单侧感音神经性耳聋患者低频振幅功能磁共振研究 [J]. 中华耳科学杂志, 2014, 12(2): 224-227.
 [17] Cardin V, Orfanidou E, Rönnerberg J, et al. Dissociating cognitive and sensory neural plasticity in human superior temporal cortex [J]. Nat Commun, 2013, 4: 1473.
 [18] Rachakonda T, Shimony JS, Coalson RS, et al. Diffusion tensor imaging in children with unilateral hearing loss: a pilot study [J]. Front Syst Neurosci, 2014, 8: 87.

(收稿日期: 2020-08-12)